

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 20520061151945

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

# 磷酰胺与焦磷酰胺类化合物合成方法研究

## Study on the Synthesis of Sodium Phosphoramidates and Pyrophosphoramidates

赵 增 祥

指导教师姓名: 赵玉芬 教授

专 业 名 称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2009 年 06 月

论文答辩日期: 2009 年 06 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2009 年 6 月

厦门大学博硕士论文摘要库

**Study on the Synthesis of Sodium Phosphoramidates and  
Pyrophosphoramidates**

Dissertation Submitted to

**Xiamen University**

in partial fulfillment of the requirement

for the degree of

**Master of Natural Science**

By

**Zengxiang Zhao**

Dissertation Supervisor: Prof. Yu-fen Zhao

At

Department of Chemistry, Xiamen University

**June, 2009**

厦门大学博硕士论文摘要库

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博士论文摘要库

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

## 摘 要

本论文“磷酰胺与焦磷酰胺类化合物合成方法研究”主要是研究P-N类仿生的高能化合物的合成方法。从三偏磷酸钠( $P_{3m}$ )出发,与各种胺反应合成了15个磷酰胺类化合物,产率60-90%;尤其是分离出十个新的焦磷酰胺类化合物,产率30-70%。这些化合物经 $^{31}P$  NMR、 $^1H$  NMR、 $^{13}C$  NMR及ESI-MS等检测手段鉴定了其结构。与传统的合成方法相比,该方法省去了磷上羟基的保护与脱保护,广泛适用于含有烯基、羟基、羧基官能团的胺类化合物,且这些官能团在反应中不需要保护。

论文中利用 $^{31}P$  NMR核磁技术跟踪反应过程,并优化了合成的各个步骤,发现了氧化钙与氢氧化钙的加入量及反应时间将会影响反应的平衡方向。利用这些结果,严格控制氧化钙的用量与反应时间,可以使产物分别停留在焦磷酰胺和磷酰胺阶段,最后通过重结晶将这两种物质分离。实验结果表明对于大位阻的二级胺及环胺其焦磷酰胺的产率会相对高一些(约70%),而位阻较小的胺主要产物是磷酰胺。此合成路线,为克级制备这两类化合物奠定了基础。

论文中对合成的磷酰胺与焦磷酰胺类化合物做了 $^{31}P$  NMR 的P-H耦合的分析,发现磷酰胺类化合物主要是 $^3J_{H-P}$ 耦合,其耦合常数在6-12Hz之间。焦磷酰胺类化合物除了 $^3J_{H-P}$ 耦合外,还存在 $^2J_{P-P}$ 耦合,其耦合常数在20-26Hz之间。这些规律为结构分析提供了直接依据。总之,本论文找到了一条简便、经济、有效的制备磷酰胺与焦磷酰胺类化合物的合成方法。

**关键词:**  $^{31}P$  NMR; 三偏磷酸钠; 磷酰胺; 焦磷酰胺



厦门大学博硕士论文摘要库

## Abstract

The thesis, “Study on the Synthesis of Sodium Phosphoramidates and Pyrophosphoramidates”, focused on the convenient economical and efficient strategy for the synthesis of a kind of biomimetic high energy compound with P-N bond. Fifteen sodium phosphoramidates were prepared by the reactions of sodium trimetaphosphate ( $P_{3m}$ ) and corresponding amines with 60~90% yield of products. Especially, ten first reported sodium pyrophosphoramidates were also separated. The total yield ranged from 30 to 70%. All the obtained compounds were characterized by  $^{31}P$  NMR,  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR and ESI-MS. Compared with the reported synthetic approaches, this method circumvented the complicated protection and deprotection of hydroxide groups on P atom. Furthermore, this method is suitable for the phosphorylation of the amines with active groups such as C=C, hydroxyl, carboxyl groups. These functional groups do not need to be protected during the synthesis.

The reaction procedure was optimized with the help of  $^{31}P$  NMR. The results showed that the eq. of CaO and  $Ca(OH)_2$  and the reaction time will influence the reaction balance dramatically. According to the results above, the reactions were controlled effectively by changing the eq. of CaO and reaction time. Sodium phosphoramidates and pyrophosphoramidates can be separated respectively by recrystallization. Further studies demonstrated that the secondary amines and cyclic amines with large steric hindrance preferred to form sodium pyrophosphoramidates (70%). Similarly, sodium phosphoramidates can easily be obtained from corresponding amines with small steric hindrance. This research provided the foundation of enlarged preparation (given in gram) in laboratory of these two series of compounds.

The P-H coupling in  $^{31}P$  NMR of sodium phosphoramidates and sodium pyrophosphoramidates were also analysed systematically.  $^3J$  was detected in  $^{31}P$  NMR of sodium phosphoramidates. The coupling constants were 6 to 12 Hz. In  $^{31}P$  NMR of sodium pyrophosphoramidates, another  $^2J$  was discovered except the similar  $^3J$ . Its coupling constants were 20 to 26 Hz. The above regularity provided the references for

the following structure determination. In a word, we find a simple economical and effective way to prepare sodium phosphoramidates and sodium pyrophosphoramidates.

**Key words:**  $^{31}\text{P}$  NMR, Sodium Trimetaphosphate, Sodium Phosphoramidate, Sodium Pyrophosphoramidate.

厦门大学博士论文摘要库

# 目 录

中文摘要 .....	I
英文摘要 .....	II
第一章 引 言 .....	1
1.1 磷酰化氨基酸 .....	1
1.1.1 磷酸酯类的磷酰化氨基酸.....	1
1.1.2 磷酸盐类的磷酰化氨基酸.....	3
1.2 磷酰胺类化合物 .....	5
1.2.1 氨基磷酸酯类化合物.....	5
1.2.2 氨基磷酸盐类化合物.....	7
1.3 硕士论文主要内容 .....	7
1.4 参考文献 .....	8
第二章 磷酰胺类化合物的合成方法研究.....	11
2.1 磷酰胺类化合物合成方法 .....	11
2.1.1 文献回顾.....	11
2.1.2 磷酰胺类化合物合成方法探索.....	14
2.2 磷酰胺类化合物的合成 .....	14
2.2.1 试剂和仪器.....	15
2.2.2 实验方案.....	15
2.2.3 相关实验光谱数据.....	17
2.3 结果与讨论 .....	21
2.3.1 氧化钙对反应平衡的影响.....	21
2.3.2 影响化学平衡物质的选择.....	23
2.3.3 胺上官能团对反应的影响.....	24
2.4 本章小结 .....	26
2.5 参考文献 .....	27
第三章 焦磷酰胺类化合物的合成方法研究.....	29
3.1 焦磷酰胺类化合物的合成方法 .....	29

3.1.1 文献回顾.....	29
3.1.2 焦磷酸胺类合成方法探索.....	31
<b>3.2 焦磷酸胺类化合物的合成</b> .....	<b>32</b>
3.2.1 试剂和仪器.....	32
3.2.2 实验方案.....	32
3.2.3 相关实验光谱数据.....	34
<b>3.3 结果与讨论</b> .....	<b>37</b>
3.3.1 氧化钙与氢氧化钙活性差异.....	37
3.3.2 重结晶条件优化.....	38
3.3.3 各种胺反应活性差异.....	39
3.3.4 焦磷酸化氨基酸合成方法探索.....	40
3.3.5 纯化过程 $^{31}\text{P}$ NMR 对比图.....	41
<b>3.4 本章小结</b> .....	<b>47</b>
<b>3.5 参考文献</b> .....	<b>47</b>
<b>第四章 磷谱在合成中的应用</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1 磷谱解析</b> .....	<b>49</b>
<b>4.2 磷酸胺与焦磷酸胺类化合物磷谱偶合常数小结</b> .....	<b>52</b>
<b>4.3 <math>^{31}\text{P}</math> NMR 在有机合成中的应用</b> .....	<b>54</b>
4.3.1 手性氢磷酸酯的合成.....	54
4.3.2 试剂和仪器.....	56
4.3.3 合成步骤.....	57
4.3.4 相关实验光谱数据.....	57
<b>4.4 本章小结</b> .....	<b>57</b>
<b>4.5 参考文献</b> .....	<b>58</b>
<b>第五章总结</b> .....	<b>59</b>
<b>附录</b> .....	<b>61</b>
<b>硕士在学期间发表论文</b> .....	<b>88</b>
<b>致 谢</b> .....	<b>89</b>

## Contents

<b>Abstract(Chinese)</b> .....	I
<b>Abstract(English)</b> .....	II
<b>Charpter 1 Preface</b> .....	1
<b>1.1 Phosphoryl Amino Acids</b> .....	1
1.2.1 <i>N</i> -dialkyloxyphosphoryl Amino Acids.....	1
1.2.2 Non-esterified Phosphoryl Amino Acids .....	3
<b>1.2 Phosphoryl Amino Acids</b> .....	5
1.3.1 <i>N</i> -dialkyloxyphosphoryl Amine.....	5
1.3.2 Non-esterified Phosphoramidates .....	7
<b>1.3 Main Contents of This Thesis</b> .....	7
<b>1.4 References</b> .....	8
<b>Chapter 2 Synthesis of Sodium Phosphoramidates</b> .....	11
<b>2.1 Synthetic of Sodium Phosphoramidates</b> .....	11
2.1.1 Review .....	11
2.1.2 Tactial Consideration of Synthesis of Sodium Phosphoramidates.....	14
<b>2.2 Synthesis of Sodium phosphoramidates</b> .....	14
2.2.1 Reagents and Instruments .....	15
2.2.2 Design of Experiment .....	15
2.2.3 Spectra Data of Characteristic .....	17
<b>2.3 Results and Discussion</b> .....	21
2.3.1 Influences on Chemical Balance by Calcium Oxide .....	21
2.3.2 Influences on Chemical Balance by material Chouice .....	23
2.3.3 Influences by the Functional Groups .....	24
<b>2.4 Conclusion</b> .....	26
<b>2.5 References</b> .....	27
<b>Chapter 3 Synthesis of Sodium Pyrophosphoramidates</b> .....	29
<b>3.1 Synthetic of Sodium Pyrohosphoramidates</b> .....	29

3.1.1 Review .....	29
3.1.2 Tactial Consideration of Synthesis of Sodium Phosphoramidates.....	31
<b>3.2 Synthesis of Sodium Pyrophosphoramidates .....</b>	<b>32</b>
3.2.1 Reagents and Instruments .....	32
3.2.2 Design of Experiment .....	32
3.2.3 Spectra Data of Characteristic .....	34
<b>3.3 Results and Discussion.....</b>	<b>37</b>
3.3.1 The difference between Calcium Oxide and Calcium Hydroxide .....	37
3.3.2 The Optimization of Recrystallization Conditions .....	38
3.3.3 Difference in Reactivity of Various Amines .....	39
3.3.4 Tactial Consideration of Synthesis of Pyrophosphoryl Amino Acids.....	40
3.3.5 Comparison Chart in $^{31}\text{P}$ NMR .....	41
<b>3.4 Conclusion .....</b>	<b>47</b>
<b>3.5 References.....</b>	<b>47</b>
<b>Chapter 4 The Application of <math>^{31}\text{P}</math> NMR in Synthesis .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1 Spectrum Analysis.....</b>	<b>49</b>
<b>4.2 The Coupling Constant of Phosphoramidates and Pyrophosphoramidates .....</b>	<b>52</b>
<b>4.3 The Application of <math>^{31}\text{P}</math> NMR in Organic Synthesis .....</b>	<b>54</b>
4.3.1 Preparation of Optically Pure H-Phosphinates .....	54
4.3.2 Reagents and Instruments .....	56
4.3.3 Design of Experiment .....	57
4.3.4 Spectra Data of Characteristic .....	57
<b>4.4 Conclusion .....</b>	<b>57</b>
<b>4.5 References.....</b>	<b>58</b>
<b>Chapter 5 Summary .....</b>	<b>59</b>
<b>Appendix.....</b>	<b>61</b>
<b>Publications During Master Study.....</b>	<b>88</b>
<b>Acknowledgement .....</b>	<b>89</b>

## 第一章 引言

磷酸胺类化合物是从动物肌肉中分离出来的一种高能物质,在生物化学方面得到广泛研究<sup>[1]</sup>。常见的磷酸胺类化合物有磷酸化氨基酸、氨基磷酸酯、氨基磷酸等。这类化合物具有重要的生物活性和医学价值,广泛应用于酶的抑制剂及生物分子的磷酸化试剂<sup>[2]</sup>。本实验室发现磷酸盐类的磷酸胺可以在水相将磷酸基转移到一些小肽的羟基上,可以作为一种温和的磷酸化试剂使用。目前,关于这类化合物合成方法的报道还很少,因此本文将对这类化合物的合成方法进行系统研究。

### § 1.1 磷酸化氨基酸

#### 1.1.1 磷酸酯类的磷酸化氨基酸

磷是生命的中心元素,这不仅因为它是遗传物质中的重要组成部分,而且已有越来越多的事实证明,酶催化作用是由它的磷酸化及去磷酸化来调控的<sup>[3-5]</sup>。早在1933年, Schmidt、Levene和Hill<sup>[6]</sup>等人就从水解酪蛋白中分离得到含磷的肽。Posternak和Pollaczek等人进一步证实了这种肽的结构是*O*-磷酸基-L-丝氨酸-L-谷氨酸。此后,许多与磷通过共价键结合的磷酸蛋白、磷酸肽相继被发现,人们逐渐证实了它们在酶的活性调节、蛋白质的生物合成、血浆膜上某些特殊离子微孔的开闭、膜渗透性的调节等主要的生理过程中起着关键的作用。

蛋白质的磷酸化与去磷酸化过程是生物体内普遍存在的一种调节方式,几乎涉及所有的生理和病理过程,如代谢调控、细胞的增殖及生长发育、转录调控、基因表达、肌肉收缩、神经递质的合成和释放,甚至癌变等,并在细胞信号传递过程中占有极其重要的位置<sup>[7]</sup>。磷酸化与去磷酸化过程的失调将导致癌症、二型糖尿病、阿尔兹海默病等多种严重的疾病。

赵玉芬教授领导的研究小组发现*N*-磷酸化氨基酸是一类有特殊活性的分子,具有重要的生物活性和医学价值,并提出蛋白质和核酸共同起源于磷酸化氨基酸—原始地球上的高能磷化合物与氨基酸反应的产物。它能发生一系列重要的化学和仿生反应,如与醇成酯<sup>[8]</sup>,发生类似于前体RNA剪接过程中的磷上酯交换



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库